FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970

N° 90

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CESSAC Michel

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 25 Avril 1942, à Paris (14e).

Présentée et soutenue publiquement le

LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN TRANSPLANTÉ : A PROPOS DE TROIS CAS RÉVÉLÉS PAR UNE FIÈVRE PROLONGÉE.

Président : Mr. A. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1970

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1970 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

CESSAC Michel

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 25 Avril 1942, à Paris (14e).

Présentée et soutenue publiquement le

LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE CHEZ LE NOIR AFRICAIN TRANSPLANTÉ : A PROPOS DE TROIS CAS RÉVÉLÉS PAR UNE FIÈVRE PROLONGÉE.

Président : Mr. A. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN-COPY

9, Rue Dupuytren

Paris (6e)

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES PARENTS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0057

A Monsieur le Professeur André DOMART

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Chevalier de la Légion d'Honneur

qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse,

Qu'il veuille bien trouver
ici l'assurance de notre
profond respect et de notre
admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marc GENTILINI

Médecin biologiste des Hôpitaux de Paris

Pour la bienveillance dont
il a toujours fait preuve
à notre égard,

Qu'il veuille bien trouver,
exprimée ici, notre respec-
tueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Michel ROBINEAU

Chef de Clinique assistant de l'Hôpital Claude-Bernard

que nous tenons à remercier tout particulièrement pour l'aide qu'il nous a apportée tout au long de la réalisation de ce travail.

A NOS MAÎTRES D'EXTERNAT :

- Monsieur le Professeur BARBIZET
- Monsieur le Professeur GERMAIN
- Monsieur le Professeur MONTSAINGEON
- Monsieur le Docteur BLATRIX
- Monsieur le Docteur LAJOUANINE
- Monsieur le Docteur LALLEMANT
- Monsieur le Docteur FAYOT PETIT MAIRE
- Monsieur le Professeur MERGER

LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE

CHEZ LE NOIR AFRICAIN TRANSPLANTÉ :

A PROPOS DE TROIS CAS RÉVÉLÉS PAR UNE FIÈVRE PROLONGÉE.

INTRODUCTION

Les cas rapportés de tuberculose hépatique se sont multipliés au cours des dernières années. Cette augmentation de fréquence semble s'opposer aux difficultés d'un diagnostic clinique précis devant une symptomatologie souvent trompeuse. Elle tient, en fait, essentiellement aux indications de plus en plus larges de la ponction-biopsie du foie, seul examen permettant d'affirmer une telle localisation de la tuberculose.

A partir de trois observations personnelles recueillies dans le Service du Professeur DOMART, à la Clinique des Maladies Infectieuses, l'objet de ce travail est l'étude des formes autonomes ou apparemment telles de la tuberculose hépatique chez l'Africain de l'Ouest transplanté, et plus particulièrement de ses formes autonomes ou apparemment telles.

Nous avons adopté le plan général suivant :

I- Observations personnelles.

II- Généralités sur la tuberculose hépatique et notamment sur ses formes autonomes :

- Quelques étapes historiques,
- Fréquence,
- Circonstances de diagnostic,
- Discussion nosologique,
- Théories pathogéniques.

III- Anatomie pathologique.

IV- Etude clinique et moyens de diagnostic.

V- Evolution et pronostic.

VI- Conclusions.

OBSERVATIONS

Ière OBSERVATION

Monsieur SAN... Sédy, 26 ans, Mauritanien, en France depuis 3 ans, est hospitalisé le 12 Juin 1969 pour une fièvre avec altération de l'état général, remontant à trois semaines et s'accompagnant de douleurs abdominales violentes, avec constipation opiniâtre, d'anorexie, et précédée, semble-t-il, de douleurs thoraciques rétrosternales à type de torsion.

. Dans ses antécédents, on note une hospitalisation en 1967 pour bilharziose urinaire.

A son entrée dans le Service, le malade est fébrile à 38°, anorexique, et l'examen clinique précise que l'abdomen ballonné est sensible à la palpation, qu'il existe une discrète splénomégalie, mais pas d'hépatomégalie. Il n'y a pas de nausées ni de vomissements ; il existe un petit noyau épididymaire droit; la prostate est saillante au niveau du lobe droit.

Le reste de l'examen est normal.

Les hémocultures sont négatives, de même que les frottis, gouttes épaisses et leucoconcentrations. Divers examens pour rechercher le B.K. sont également négatifs (urines, crachats, liquide céphalo-rachidien). L'examen cyto-bactériologique des urines montre une infection, due à l'enterobacter cloacae, qu'un traitement par le Négram supprimera aisément, sans agir pour autant sur la fièvre.

Aussi, la Cuti positive, le taux de prothrombine à 60 %, l'électrophorèse montrant une chute des albumines à 39 % avec augmentation franche des gamma-globulines à 37,5 % et légère des alpha-2 à 11 %, la vitesse de sédimentation élevée à 60-94, et surtout la persistance de cette fièvre incitent-elles à pratiquer une ponction-biopsie hépatique le 26 Juin 1969, recherchant une éventuelle tuberculose hépatique.

Compte rendu histologique (Professeur CHRISTOL, Laboratoire central de Microbiologie - Hôpital Claude Bernard).

"Plusieurs petits fragments sont coupés en série. Le parenchyme hépatique est normal. On découvre quelques petits infiltrats périportaux. Surtout, les fragments examinés contiennent 5 follicules tuberculeux plus ou moins typiques, avec cellules géantes et épithélioïdes, un peu de nécrose caséeuse et de suppuration.

"Coloration de Ziehl : Après une longue recherche, il a été trouvé un bacille de Koch typique.

"Conclusion : Tuberculose granulique du foie."

Le traitement anti-tuberculeux est institué immédiatement (26 Juin 1969) : Streptomycine 1 g par jour; INH 600 mg par jour; Ethionamide 500 mg dans 250 de soluté glucosé, intra-veineux et un suppositoire 0,5 g par jour ; Prednisone 30 mg par jour pendant 20 jours, puis doses dégressives.

Si la température redevient normale le lendemain, l'état général ne s'améliore pas aussi vite, le malade restant toujours anorexique. Dix jours après le début du traitement, le 7 Juillet, on constate une miliaire typique radiologiquement. La radio pulmonaire était normale le 13 Juin à son entrée, ainsi que les tomographies pratiquées le 17 Juin.

La ponction lombaire reste normale. Le 10 Juillet, soit 14 jours après le début du traitement, l'électrocardiogramme montre des signes de péricardite (sans aucune manifestation clinique) :

- aplatissement du segment ST dans toutes les dérivations ;

- la pression veineuse était à 22 cm., mais sans reflux hépato-jugulaire.

Ces signes électroradiographiques vont vite régresser dès le 15 Juillet 1969, ainsi que la miliaire pulmonaire, avec toutefois persistance de quelques images macronodulaires. L'état général s'améliore nettement et la pression veineuse redevient à 14 cm le 19 Juillet 1969.

Le 22 Juillet 1969, on remplace l'Ethionamide intra-veineux par deux suppositoires par jour. Les signes miliaires pulmonaires ont complètement disparu, ainsi que les signes de péricardite.

Le 2 Août 1969, Monsieur SAN... est dirigé vers le Sanatorium de Villiers-sur-Marne.

IIème OBSERVATION

Monsieur SID... Dabo, 19 ans, Mauritanien, manoeuvre, en France depuis un an, est hospitalisé le 20 Octobre 1969 pour un ulcère de jambe infecté.

Ce malade ne présente aucun antécédent pathologique particulier, en dehors de son ulcère de jambe remontant à quatre mois.

Il n'existe pas d'altération de l'état général, pas d'amaigrissement, pas d'asthénie, pas de fièvre.

Il n'existe aucun signe digestif, ni pulmonaire.

L'examen clinique est normal ; en particulier, on ne retrouve pas d'hépatomégalie, de splénomégalie ni d'adénopathies superficielles suspectes.

Parmi les examens complémentaires faits à son entrée, il faut retenir :

- une discrète anémie à 4.400.000 G.R. avec une leucopénie à 3.200 ;

- une cuti-réaction tuberculinique négative ;

- un bilan hépatique normal (transaminases, phosphatases alcalines, tests de floculation, électrophorèse des protéines) ;

- un électrocardiogramme normal ;

- ainsi qu'une radio pulmonaire normale.

Quinze jours après le début de son hospitalisation, alors que son ulcère de jambe était en voie de guérison, apparaît une fièvre oscillante entre 38° et 39°. Parallèlement, l'état général se dégrade, avec asthénie, anorexie, perte de poids qui sera de 8 kg trois semaines plus tard.

L'examen clinique reste négatif.

Les hémocultures sont négatives, de même que les frottis, gouttes épaisses et leucoconcentration.

Divers examens pour rechercher le B.K. sont également négatifs (urines, crachats, tubages gastriques, liquide céphalo-rachidien). Les séro-diagnostics de Widal et Wright sont négatifs. La formule sanguine montre un taux normal en globules rouges et une polynucléose à 10.800. L'examen cyto-bactériologique des urines montre une infection à staphylocoque, qu'un traitement par la Pyostacine supprimera sans agir pour autant sur la fièvre. Par contre, une seconde cuti-réaction, faite le 17 Novembre 1969, se révèle très positive (Elle était négative à son entrée dans le Service), et une radiographie pulmonaire, faite le 20 Novembre 1969, confirmée par des tomographies le 25 Novembre 1969, montre des adénopathies hilaires gauches volumineuses.

Sur ces arguments et la persistance de la fièvre, on envisage une tuberculose viscérale, et l'on

pratique une ponction-biopsie du foie, le 24 Novembre 1969, après avoir vérifié le taux de prothrombine qui était normal.

Compte rendu histologique (Professeur CHRISTOL, Laboratoire central de Microbiologie - Hôpital Claude Bernard).

"Le parenchyme est normal dans son aspect. Petites zones de sclérose périportale, avec quelques dépôts sidérosiques. Plusieurs infiltrats inflammatoires périportaux. L'un surtout des infiltrats est intéressant. Il est lympho-réticulaire, assez important, arrondi et situé en plein parenchyme. On ne le trouve que sur certaines coupes.

"Coloration de Ziehl : Malgré une longue recherche, il n'a pas été trouvé de bacille de Koch sur les coupes sériées du nodule suspect.

"Conclusion : Foie contenant plusieurs infiltrats inflammatoires. L'un d'eux, lympho-histiocytaire, est suspect de tuberculose. Mais il n'a pas été possible d'y découvrir de bacille de Koch."

Le traitement est commencé le 24 Novembre 1969: - INH 600 mg par jour ; - Streptomycine 1 g par jour; - Tréventix 500 mg par jour ; - Prednisone 30 mg par jour.

L'effet de ce traitement n'est pas immédiat. La température va persister encore pendant neuf jours, oscillant entre 38° et 39°. Le malade ne deviendra apyrétique que le 3 Décembre 1969.

Il s'est donc développé, en cours d'hospitalisation, une tuberculose viscérale, dont le diagnostic fut posé grâce à la ponction-biopsie hépatique.

o o
o

III^{ème}. OBSERVATION

Monsieur DIA... Malal, Mauritanien de 22 ans, en France depuis 2 ans, manoeuvre, est hospitalisé le 22 Juin 1969 pour altération de l'état général, (asthénie, anorexie et amaigrissement de 8 kg en un mois). Il n'a aucun antécédent pathologique.

Dès l'entrée, on note l'existence d'une fièvre avec frissons et sueurs nocturnes.

Mais l'interrogatoire et l'examen clinique montrent peu de signes d'appel : - l'abdomen est météorisé dans son ensemble et légèrement sensible dans l'hypochondre droit, sans hépatomégalie, ni splénomégalie, - tandis que la température s'élève à 38° le matin et jusqu'à 40° le soir.

Toutes les hémocultures en milieu aérobie et anaérobie sont négatives.

La cuti-réaction tuberculinique est négative, de même que l'intra-dermo-réaction à 10 U.. L'IDR à 50 U. sera positive.

L'hémogramme montre une discrète anémie à 3.900.000 G.R./mm3 et une tendance à la leucopénie : 5.000 G.B./mm3. La V.S. est très augmentée (100,139, 153).

Les examens cyto-bactériologiques des urines répétés avec ensemencement sur milieu de Loewenstein restent négatifs. Les radiographies pulmonaires et osseuses sont normales.

Les séro-diagnostics de Widal et de Wright sont négatifs. On ne trouve aucun parasite dans le sang, ni dans les selles et les urines.

La ponction lombaire retire un liquide normal dont la culture sera stérile.

L'électrophorèse des protides est perturbée : - albumine à 42 %, - gammaglobulines à 35 %, - les alpha-globulines sont normales.

Enfin, le taux de prothrombine est à 62 %.

Devant la persistance de la fièvre et la dégradation de l'état général, on envisage une tuberculose profonde et l'on pratique une ponction-biopsie hépatique.

L'étude histologique (Professeur CHRISTOL, Laboratoire central de Microbiologie - Hôpital Claude Bernard) permet de noter les éléments suivants :

"Parenchyme légèrement spongieux dans l'ensemble; nombreux et importants infiltrats lymphocytaires périportaux avec îlots de sclérose de taille modeste.

"Il existe un petit nodule épithélioïde arrondi, entouré de sclérose. L'aspect est en faveur d'un follicule tuberculeux, mais il est petit et unique.

"Conclusion :

"Foie nettement inflammatoire, très légèrement scléreux. Il semble bien y avoir un follicule tuberculeux, mais celui-ci unique n'est pas caractéristique.

"La coloration de Ziehl ne montre pas de B.K. dans le nodule suspect".

Le traitement anti-tuberculeux est entrepris aussitôt le 5 Juillet 1969 : - INH 4 comprimés par jour (600 mg par jour) ; - Ethionamide intra-veineux (500 mg dans 250 de glucosé) et un suppositoire pendant 20 jours, puis 2 suppositoires par jour uniquement ; - Streptomycine 1 g/jour ; - Prednisone 30 mg par jour pendant 20 jours, puis dose dégressive.

L'effet du traitement est quasi immédiat :
- la température se normalise le surlendemain,
- l'état général s'améliore rapidement.

Mais, sur un électrocardiogramme fait à titre systématique, six jours après le début du traitement,

sans qu'il existe le moindre signe cardiaque cliniquement, apparaît un tracé en faveur d'une péricardite :

- aplatissement de T dans toutes les dérivations,
- inversion de T en D3,
- sus-dénivellation de ST en V3, V4, V5, V6.

L'ECG fait à l'entrée dans le Service était normal.

La pression veineuse est à 13 cm ; il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire.

Ces signes électrocardiographiques régressent en huit jours.

Le malade sort le 1er Août, pour gagner le Sanatorium de Villiers-sur-Marne.

GÉNÉRALITÉS

SUR LA TUBERCULOSE HÉPATIQUE ET NOTAMMENT SUR SES FORMES AUTONOMES

QUELQUES ÉTAPES HISTORIQUES

Dès 1858, BRISTOWE, cité par ROLLESTON (47), soupçonna l'atteinte hépatique au cours de 167 tuberculoses digestives en trouvant 12 cas de tuberculose cavitaire du foie.

En 1878, GILBERT (31) obtint une tuberculinisation du foie par les voies portes, biliaires et artérielles.

Le développement de la ponction-biopsie hépatique date de 1949.

L'observation de CHOREMIS et NINIOS (13) relate le cas d'un adolescent présentant un gros foie fébrile avec radiographie pulmonaire normale. La laparotomie avait montré des nodules jaunâtres à la surface du foie ; la biopsie révéla une stéatose avec nombreux follicules dans les espaces portes. La guérison fut obtenue par la Streptomycine.

En 1951, JANBON et BERTRAND (26) rapportèrent deux cas de tuberculose du foie dont un chez une accouchée qui était dominé par une hépatomégalie fébrile ; la biopsie hépatique révéla un foie farci de follicules tuberculeux dans les espaces portes. La guérison, suivie par des ponctions-biopsies, fut réalisée par Streptomycine et PAS. Depuis, les obser-

vations se sont multipliées, permettant de dégager un ensemble clinique et paraclinique.

FRÉQUENCE

Avant la pratique de la ponction-biopsie du foie, le diagnostic de tuberculose hépatique ne pouvait être fait du vivant du malade qu'au cours d'une laparotomie exploratrice. Depuis ces vingt dernières années, avec l'introduction de ce moyen d'étude, la tuberculose hépatique autonome ne peut plus être considérée comme exceptionnelle. Elle prédomine chez le sujet de race noire : 9 malades sur 12 pour TERRY (53), et le Nord-Africain. Sont atteints avec le maximum de fréquence les adultes jeunes âgés de moins de 30 ans. Le transplanté est particulièrement exposé, comme le montrent nos trois observations.

D'une façon générale, la tuberculose est fréquente chez le Noir et chez le transplanté ; mais cette fréquence est difficile à apprécier (20 bis).

Parmi les circonstances favorisantes, le surmenage et la malnutrition, parfois aggravés par l'alcoolisme (53), les interventions chirurgicales (gastrectomies (34 et 1)) figurent au premier plan.

En ce qui concerne l'Africain transplanté, l'éthylisme passe certainement au second plan. Il est impossible de préciser si les parasitoses associées ont un rôle favorisant.

LAMACHE et coll (32) estiment que la tuberculisation des cirrhoses est de l'ordre de 4 %, du même ordre que la complication pulmonaire. Par ailleurs, toujours selon ces auteurs, au cours de l'hémochromatose idiopathique, la tuberculisation serait très fréquente.

CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

= Le plus souvent, l'atteinte hépatique apparaît comme une localisation épiphénomène au cours d'une tuberculose connue et indiscutable. Le diagnostic étant ainsi posé, le malade est d'emblée soumis au traitement anti-tuberculeux. De tels cas ne font pas l'objet de notre étude.

Au cours des miliaires généralisées, l'atteinte hépatique est très fréquente : 50 % selon PARIENTE (42), 80 % selon KLASKIN (29), 100 % selon LAMACHE (32), sans qu'il existe de signes cliniques particuliers en faveur de l'atteinte du foie. Cette atteinte hépatique précède parfois des images pulmonaires caractéristiques.

Lors de primo-infections, certes sélectionnées pour leur gravité, des granulomes tuberculeux ont été observés dans des proportions importantes : 64 % selon GUCKIAN et coll. (22) ; 50 % selon SENECAL chez des nourrissons africains (49).

De même, CAMAIN et coll. (8), sur une étude groupant également des nourrissons africains vaccinés par le BCG à la naissance, retrouvent des granulomes tuberculeux hépatiques sans caséification ni B.K. chez 7 enfants sur 14 (50 %), dans une période variant de 6 semaines à 5 mois après la vaccination. Il n'est pas retrouvé de lésions tuberculeuses après le cinquième mois.

Dans l'érythème noueux tuberculeux, VAN BEEK et coll. (57) trouvent des granulomes hépatiques 8 fois sur 10. Ces travaux n'ont pas été confirmés par les travaux de LEBALQ et coll. (33).

Au cours des tuberculoses pulmonaires chroniques, si PARIENTE ne retrouve que deux cas de tuberculose du foie sur trente-neuf malades, d'autres auteurs possèdent une statistique plus importante (51). En tout cas, cette atteinte hépatique paraît beaucoup plus importante chez les sujets décédés pour tuberculose pulmonaire chronique et autopsiés

(20 à 25 % des cas avec atteinte miliaire discrète 9 fois sur 10).

Lors des tuberculoses digestives, l'atteinte hépatique serait évaluée à 60 % (42). Sur 4 péritonites ascitiques et une tuberculose intestinale, 3 malades de PARIENTE présentaient une atteinte hépatique.

Au cours des tuberculoses spléniques dites cliniquement primitives, l'atteinte hépatique est constante et la ponction-biopsie du foie est un excellent moyen de diagnostic de ces tuberculoses spléniques.

En réalité l'atteinte hépatique peut se voir au cours de presque toutes les autres tuberculoses :

- tuberculose épididymo-testiculaire (cf. notre observation n° I) ;
- abcès froids (30) ;
- adénopathies mésentériques et cervicales (53) ;
- Pott rachidien (30).

= Il est des cas de tuberculose granulique où l'atteinte hépatique figure cliniquement au premier plan, d'autant qu'au début l'atteinte pulmonaire peut rester incertaine (Cf. notre observation n° I) et la recherche de B.K. infructueuse. Restent alors les techniques de biopsie, tout particulièrement la biopsie hépatique, permettant de mettre en évidence les granulations miliaires (27).

Il faut en rapprocher l'observation de MINICONI (37) : miliaire pulmonaire dont seule la ponction-biopsie hépatique peut affirmer l'étiologie tuberculeuse.

= Plus rarement, l'atteinte hépatique paraît isolée cliniquement. On retrouve des cicatrices

tuberculeuses stabilisées ou du moins la notion d'antécédents de tuberculose :

- pleuro-pulmonaire (15 - 16 - 19 - 24 - 32 - 34 - 58),
- génito-urinaire (Cf. notre observation personnelle n° I),
- intestinale (61),
- vertébrale (30).

La maladie évolue donc dans le foie de façon apparemment autonome. Parfois, aucun antécédent tuberculeux n'est retrouvé. On a pu appeler ainsi "tuberculose hépatique primitive, l'atteinte hépatique évoluant avec une entière autonomie, le foyer initial ayant échappé à l'investigation clinique et radiologique". (LABRAM (31)).

= Mais il existe des formes fébriles pures où rien n'attire l'attention sur le foie. Tous les examens sont négatifs ; c'est le diagnostic étiologique d'une fièvre insolite, nue et prolongée (Cf. nos trois observations), que seule la ponction-biopsie du foie, faite presque à titre systématique, peut préciser.

= Il reste à signaler que la tuberculose hépatique peut être une découverte opératoire surprise, au cours de l'exploration systématique de la cavité abdominale (Cf. l'observation de BRIZON (3)) d'un malade présentant une tumeur du rectum. Ce tuberculome du foie était tout d'abord pris pour une métastase.

On peut donc isoler une entité clinique nouvelle : la tuberculose hépatique cliniquement isolée, appelée, selon les auteurs, tuberculose hépatique autonome ou primitive.

DISCUSSION NOSOLOGIQUE (53 - 60)

- La tuberculose hépatique autonome ou primitive est une définition clinique et traduit le fait que la maladie paraît évoluer uniquement dans le foie, ce qui n'exclut pas qu'il puisse exister d'autres foyers actifs ou latents non découverts par les investigations cliniques dont nous disposons.

- Ainsi, seule une analyse anatomique soigneuse de tous les organes pourrait affirmer le caractère autonome. L'évolution de la maladie ne pouvant qu'être favorable, sous traitement cette révision ne peut se faire (60).

- Par ailleurs, certains auteurs (26 - 58) excluent du cadre de la tuberculose hépatique autonome les cas où il existe une splénomégalie. En fait, sans qu'il existe une splénomégalie, il peut exister une atteinte de la rate sans traduction clinique. PARIENTE et coll. ont retrouvé une atteinte tuberculeuse de la rate dans 10 tuberculoses hépatiques sur 14 (42).

THÉORIES PATHOGÉNIQUES

- La voie directe, à travers la capsule de Glisson, peut théoriquement s'observer lorsqu'un foyer tuberculeux abdominal est au contact de la glande. Elle paraît rare.

- La voie lymphatique :

Pour JANBON et BERTRAND, si les lymphatiques intestinaux étaient en cause, le poumon devrait être atteint avant le foie par l'intermédiaire de la citerne de Pecquet. Cependant, des études lymphographiques ont montré l'existence de lymphatiques intestinaux se jetant directement dans le foie, enlevant toute valeur à l'argument précédent. Cette atteinte lymphatique n'est pas admise par tous : on sait, en effet, que la direction du courant lymphatique du foie n'est pas centripète, mais centrifuge (17).

- La voie biliaire ascendante :

On a pu mettre en évidence des B.K. dans la bile (59). D'après les travaux de SERGENT (50), la présence de B.K. signe la vidange dans les voies biliaires d'un nodule tuberculeux. Par contre, dans la dissémination hépatique, les voies biliaires peuvent jouer un rôle important en étant à l'origine d'une tuberculose des voies biliaires intra-hépatiques, à vrai dire exceptionnelle.

- La voie hématogène est, par contre, admise par tous les auteurs :

. La voie artérielle :

C'est elle qui est mise en jeu au cours de la granulie généralisée (31).

C'est par l'artère hépatique que les B.K. arrivent au foie à partir d'un foyer tuberculeux paraissant stabilisé ou quiescent.

A partir de ces foyers, des décharges bacillaires lancées dans la circulation peuvent atteindre le foie, mais également d'autres organes ; la localisation hépatique pouvant être la seule cliniquement isolée au début (Cf. notre observation n° I et 32 - 58).

Il serait intéressant de rechercher le B.K. dans le sang, au cours de ces épisodes de bactériémie transitoire ; mais les décharges étant trop fugaces, il est très difficile de le mettre en évidence.

CHOREMIS et NINIOS (13) et WOLF et FLORY (61) trouvèrent une hémoculture positive dans leurs observations.

. La voie portale :

Décrite par JANBON et BERTRAND en 1951, qui décrivent la tuberculose miliaire autonome du foie ou granulie hépatique portogène d'allure primitive. Les bacilles proviennent de la rupture d'un ganglion lymphatique tuberculeux dans une des branches d'origine

de la veine porte où l'on retrouve du B.K. dans les selles (26).

Il faut citer, d'une part l'observation de WOLF et FLORY, avec tuberculose miliaire du foie satellite d'une tuberculose iléo-caecale primaire et constatation d'une effraction pariétale de la veine porte par des ganglions ; d'autre part, l'observation, par BRIZON et coll. (3), d'une tuberculose miliaire du foie où l'examen bactériologique du pus prélevé par ponction d'un ganglion hilaire mit en évidence du B.K. bovin.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La classification de POPPER (43) distingue trois types :

1- La tuberculose canaliculaire.

SERGENT (50) donna la première description de cette curiosité. Les lésions tuberculeuses sont limitées uniquement aux canaux biliaires intra-hépatiques avec de rares ganglions dans le parenchyme proche. Elle donne volontiers un aspect de cholostase intra-hépatique.

2- La tuberculose macro-nodulaire.

C'est une forme également très rare, due au conglomérat de tubercules aboutissant à des tuberculomes caséifiés dans leur zone centrale. Nombreux, ils bossèlent la surface du foie (28), simulant des métastases avec parfois un ramollissement central (18). Ils peuvent également se conglomérer, formant de volumineuses cavités kystiques à parois scléreuses et épaisses. Dans ces véritables abcès froids intra-hépatiques, il est parfois possible de mettre en évidence des tubercules typiques et même des bacilles de Koch. Lorsque ces lésions sont anciennes, il est, par contre, très difficile de retrouver leur étiologie. RAUBER (46) insiste sur la confusion possible entre caverne, kyste biliaire et kyste hydatique.

Ces lésions macro-nodulaires se voient surtout chez l'enfant ; elles peuvent coexister avec des lé-

sions folliculaires miliaires. de telle sorte que la ponction-biopsie aveugle, même si le foie est truffé de tuberculomes, peut n'offrir que l'image histologique d'une tuberculose miliaire.

3- La tuberculose miliaire

est la forme la plus fréquemment rencontrée.

Les 22 malades de PARIENTE (42) étaient tous porteurs d'une tuberculose miliaire. Macroscopiquement, il peut exister des granulations tuberculeuses visibles à l'oeil nu, incolores ou grisâtres, translucides ou centrées par un point jaune. Les tubercules miliaires sont de la taille d'un grain de mil, à contour irrégulier, le centre opaque traduisant la présence du caséum.

On distingue des lésions spécifiques et non spécifiques.

Les lésions spécifiques

- Le granulome folliculaire tuberculeux.

On sait que le granulome représente un processus réactionnel du foie et s'observe dans de nombreuses maladies. Le follicule tuberculeux de Kôster est formé par un conglomérat dense de cellules épithélioïdes à cytoplasme homogène éosinophile, mêlées à quelques cellules géantes à caractère plasmodial.

Il est centré par une couronne lymphocytaire. Une fibrose périphérique s'installe, avec des zones de nécrose éosinophile centrale. Il peut se produire une coalescence de plusieurs follicules initiaux et une caséification plus importante : c'est le tubercule.

Dans d'autres cas, la fibrose l'emporte, encerclant le nodule et tendant à le pénétrer : c'est l'image de tuberculose fibro-caséeuse prédominant dans

les espaces portes et au pourtour des canalicules biliaires périlobulaires.

- L'amas épithélioïde.

Est la seconde lésion typique, arrondie ou ovoïde. L'élément lymphoïde est disséminé avec quelques cellules épithélioïdes juxtaposées, réalisant le "subtuberculome" de HAEX et VAN BEEK (57 - 60 - 30).

- Le nodule épithélioïde.

Peut être fibrosé, réalisant l'aspect d'une pastille conjonctive dans laquelle persistent des lymphocytes avec quelques cellules épithélioïdes et amas nécrotiques.

Ces divers types peuvent coexister ou se succéder dans le temps. On ne saurait trop insister sur la recherche patiente du B.K., en présence de nécrose, par la coloration de Ziehl (Cf. notre observation n°1). Le germe, selon YAMAGUSHI (61), serait plus fréquemment retrouvé par immunofluorescence. Enfin, on pourrait mettre en culture un fragment de foie non fixé et l'inoculer au cobaye (mais on n'attendra pas des résultats inconstants et tardifs pour commencer la thérapeutique).

Au total, les granulomes tuberculeux s'individualisent par rapport aux autres granulomes par le fait qu'ils sont moins nombreux et ont une tendance plus grande à la coalescence.

Lorsque la tuberculose est du type miliaire généralisée, les granulomes sont plus confluents au niveau du foie avec caséification (Cf. notre observation n° 1). Cette dernière manque dans les formes moins graves, moins disséminées (Cf. notre observation n° 3), comme le confirme KORN (30), mais il ne semble pas exister de corrélation entre le bilan hépatique et l'histologie, sauf dans les formes ictériques

où le syndrome rétentionnel domine (3 - 16 - 14).

Les lésions non spécifiques (32 - 27)

Il peut s'agir d'infiltrat lymphoïde dans l'espace porte, sous forme de nappes compactes, et dans les régions périportales sous forme de coulées ou en petits nodules séparés par un interstice de parenchyme sain. Ces lésions inflammatoires lymphoïdes sont très fréquentes, en particulier l'infiltrat, alors que les nodules ne sont retrouvés que dans 25 % des foies tuberculeux. Il n'a jamais été retrouvé de B.K. dans ces infiltrations ; des histiocytes (provenant des cellules de Küpffer) et des plasmocytes peuvent compléter de telles lésions (27). Selon JANBON et coll. (27), il existerait une filiation des différentes lésions : tout d'abord, apparaît le nodule inflammatoire, puis le nodule épithélioïde, enfin le follicule et le tubercule plus grand dérivant de la lésion précédente. CAMAIN et coll. (8) confirment cette impression.

- Les lésions dégénératives du parenchyme se rencontrent dans les formes graves et extensives. L'altération porte sur les cellules hépatiques avec limites cellulaires imprécises, et vacuolisations cytoplasmiques et inégalités nucléaires.

- La stéatose hépatique peut se rencontrer dans toutes les localisations de la maladie tuberculeuse et en particulier en cas d'atteinte pulmonaire (25 % des cas, selon LAMACHE (32)). Elle régresse vite si le foyer initial est traité et le malade soumis à un régime équilibré. En 1953, CACHERA et coll. (5) stoppèrent une stéatose hépatique grâce à la streptomycine. Elle peut se présenter sous forme de fines gouttelettes lipidiques incluses dans le cytoplasme, qui peuvent confluer, réalisant de volumineuses vacuoles; très inconstante au début, la stéatose se développe au cours de l'évolution et se situe au voisinage des lésions tuberculeuses.

Elle prend rarement l'aspect d'une stéatose maligne (6) où la confluence des bulles lipidiques, enserrant les sinusoïdes et envahissant toute la glande, entraîne une insuffisance hépatique grave qui était mortelle avant l'ère des antibiotiques.

Cette forme est à rapprocher de l'hépatite tuberculeuse hypertrophique de Hanot et Gilbert. Sa pathogénie prête à de nombreuses discussions. On admet que la stéatose est due à une malnutrition, à un déséquilibre alimentaire des lipides aux dépens des protéides. Par ailleurs, la fièvre et l'anorexie ont un rôle qui ne doit pas être sous-estimé (17).

- La fibrose est, en règle générale, discrète (30 - 32 et 40 - 41 - 27 - 17 - 31 - 12 - 60 - 53).

C'est une fibrose portale et périportale. Le conjonctif pénètre parfois les lésions folliculaires, constitue des travées fibreuses denses entourant les espaces portes, les veines sus-hépatiques, et pénètre le parenchyme (3%). Il existe une hyperplasie réticulinique avec pénétration de fibrilles dans la masse épithélioïde.

La fibrose importante est rare, même dans la cirrhose graisseuse alcoolo-tuberculeuse de Hutinel. Tous les auteurs insistent (5 - 17) sur la discrétion extrême de la sclérose et le caractère massif de la stéatose. Dans ces cas, les travées fibreuses restent grêles, réalisant un aspect bien différent de celui de la cirrhose annulaire mutilante éthylique et réagissant bien au traitement spécifique.

S'il existait au préalable de l'atteinte tuberculeuse, une cirrhose authentique d'origine alcoolique, l'antibiothérapie spécifique ne connaît pas le même succès ou l'hépatostéatose va régresser, les lésions scléreuses persistent avec leur risque d'hypertension portale (17).

- L'amyloïdose est très rarement observée. Les

dépôts sont situés dans l'endothélium des vaisseaux qui irriguent l'espace porte. Ils se déposent aussi entre l'endothélium des sinus et les cellules parenchymateuses ; les dépôts amyloïdes vont provoquer secondairement leur atrophie.

- La surcharge sidérique est très fréquente (Cf. notre observation n° 2), associée à la stéatose. Elle est diffuse et répartie dans toute la glande (9), touchant à la fois l'hépatocyte et les cellules de Küpffer (9) surchargées en grains ferriques et ferreux. Mais le nodule épithélioïde lui-même reste indemne de toute surcharge pigmentaire.

Par la ponction-biopsie, on a pu constater que cette sidérose régressait sous l'effet du traitement spécifique (9).

Tels sont les principaux éléments histologiques de la tuberculose hépatique. Il convient de préciser les critères permettant de les différencier des autres processus granulomateux du foie, en particulier : sarcoïdosique, hansenien et bilharzien.

1)- La sarcoïdose.

Il n'existe pas d'atteinte hépatique isolée au cours de cette maladie. Des granulomes sont mis en évidence dans 60 % des cas. Très proches du granulome tuberculeux, ils ne contiennent pas de caséum. Quelques détails les différencient : l'importance de la sclérose périlésionnelle (40), le siège portal électif du granulome, l'existence d'îlots nécrotiques différents du caséum, grumeleux.

En fait, aucun argument n'a de valeur absolue (41), d'autant qu'on ne retrouve pas toujours du caséum dans les granulomes tuberculeux ; il reste que ceux-ci moins nombreux ont plus tendance à la coalescence. Le diagnostic ne peut être porté qu'en fonction du contexte clinique, à la recherche d'autres

localisations de la maladie et la réaction de Kveim éventuellement positive.

2)- La maladie de Hansen (40).

Dans la lèpre lépromateuse, il s'agit de granulomes histiocytaires avec des histiocytes volumineux, vacuolisés. La coloration de Ziehl y objective des amas de bacilles de Hansen. Il n'y a pas de nécrose. La réaction de Mitsuda est négative. La lèpre tuberculoïde se traduit par des granulomes épithélioïdes sans caséum ni fibrose importante. La recherche du bacille de Hansen est négative, la réaction de Mitsuda est positive. Les ponctions-biopsies hépatiques itératives permettent d'assister à la régression très lente et inconstante.

3)- Les bilharzioses.

Le granulome est centré par un oeuf à éperon, situé dans une veinule porte. A son contact, s'organise une réaction inflammatoire de type épithélioïde et giganto-cellulaire. Au-delà, se forme une coque fibreuse épaisse, cicatrice des granulomes bilharziens involutifs. Il existe une cirrhose importante (MONGES et coll. (40)).

ETUDE CLINIQUE ET MOYENS DE DIAGNOSTIC

Deux signes sont presque constants au cours de la tuberculose hépatique :

- l'altération de l'état général,
- la fièvre.

= L'altération de l'état général est le plus souvent profonde (53). Elle se traduit par un amaigrissement important (10 kg en moyenne), une asthénie avec parfois adynamie, une anorexie.

Parfois peu marquée (2 - 20) au début de la maladie, montrant la latence de l'affection pendant des semaines ou des mois (6 - 9 - 31), elle peut aussi précéder tous les autres signes.

= La fièvre est notée dans la plupart des observations, sauf dans une des observations de BRIZON (3) et celle de CATTAN et coll. (9). Elle peut revêtir tous les types : intermittente, pseudo-palustre, continue, en plateau avec clocher à 40° le soir, imposant des hémocultures comme dans notre observation n° II.

Le malade étant en fait le plus souvent fébrile (37°8) ou fébrile (38°5), son caractère essentiel est sa persistance en dehors du traitement spécifique.

Elle s'accompagne volontiers de sueurs profuses nocturnes. Isolée, elle pose le problème des fièvres prolongées.

D'autres signes, moins constants, peuvent être retrouvés.

= L'hépatomégalie existe dans 70 à 90 % des cas, mais elle peut manquer au début de l'évolution, comme le montrent nos trois observations. TERRY (53) la retrouve 8 fois sur 12.

De volume variable, modérée ou importante, débordant parfois de plusieurs travers de doigt le rebord costal, lisse, sensible à la palpation, elle peut être localisée à un lobe (34). Il existe des formes pseudo-tumorales exceptionnellement volumineuses (28), déformant l'épigastre ou descendant dans la fosse iliaque droite (15). On perçoit parfois un ou plusieurs nodules de la taille d'une orange, très durs, occupant la face antérieure ou le bord antérieur (15-28).

= Les douleurs, localisées dans l'hypochondre droit ou à l'étage sus-mésocolique, sans rapport avec les repas (37), peuvent revêtir tous les types : brûlures, pesanteurs épigastriques vagues, douleurs vésiculaires avec irradiation vers les épaules. Parfois projetées dans la fosse iliaque droite, elles évoquent une appendicite. Plus rarement, il s'agit de douleurs violentes irradiant dans le dos.

= Les troubles digestifs : Le météorisme abdominal est fréquent (Cf. nos observations I et III). L'anorexie semble plus fréquente que les nausées et vomissements. La diarrhée est plus souvent mentionnée (52) que la constipation (notée dans une de nos observations). L'intolérance aux graisses n'est pas rare (52 - 21).

= L'ictère n'est pas exceptionnel. Le plus souvent de type rétentionnel, et l'on retrouve fréquemment dans le bilan hépatique des troubles de la rétention biliaire. Ceux-ci sont dus à une compression des voies biliaires extra-hépatiques par de volumineuses adénopathies, soit de type caséeux ou ayant évolué vers

la caséification, au niveau du hile du foie (3 - 16).

D'abord localisé aux conjonctives, l'ictère se généralise sans phénomène douloureux, avec lésions de grattage, urines foncées, selles décolorées. Il peut être intermittent.

Pour certains auteurs (6 - 14 - 42), il s'explique par une cholostase intra-hépatique. Chez trois malades ictériques vus en laparoscopie, PARIENTE (42) n'a pas retrouvé de distension vésiculaire, et dans un cas l'autopsie n'a pas montré de ganglion tuberculeux du hile.

Enfin, ce peut être le tableau d'un ictère hémolytique dans les cas à participation splénique importante (39 - 59) avec réticulose sanguine, érythroblastose médullaire, bilirubine indirecte élevée permettant d'isoler des formes hématologiques que nous reverrons.

= L'ascite est le plus souvent de type transsudat (38 - 52), sans relation avec une invasion du péritoine (toutes les cultures sont négatives), souvent en rapport avec une cirrhose d'origine éthylique (TERRY : 3 cas (55)), accompagnée d'oedèmes des membres inférieurs.

D'autres théories pathologiques peuvent l'expliquer.

Dans l'observation de CACHIN (6) montrant une tuberculose du foie avec stéatose sans cirrhose, l'oedème des membres inférieurs, l'ascite et l'hypertension portale étaient dus à la compression des sinusoïdes par les cellules gonflées de graisses. CHIANDUSSI et coll. (11) ont fait une étude hémodynamique dans les hépatites stéatosiques pures, sans cirrhose, avec hypertension portale : cette compression n'est pas du type post-sinusoïdal comme dans les cirrhoses, mais bien présinusoïdal.

Enfin, un tableau d'hypertension portale avec ascite, hémorragie digestive et splénomégalie a été décrit dans certaines observations (37), réalisant un "syndrome de Banti tuberculeux". Ces syndromes de

Banti fébriles doivent même évoquer une origine tuberculeuse, pour ces auteurs (37).

Mais en général, lorsqu'il existe une hypertension portale, elle est le témoignage d'une cirrhose éthylique associée (38). Chez l'Africain, il existe de nombreuses cirrhoses d'origine nutritionnelle ou parasitaire.

= La splénomégalie, en dehors des problèmes qu'elle soulève dans le cadre d'une hypertension portale, est notée 7 fois sur 12 par TERRY (53) et dans notre observation n° I.

Tels sont les principaux signes cliniques observés.

Un de ces signes peut être isolé ou prédominant, ce qui permet d'individualiser quelques formes cliniques particulières :

Les formes fébriles pures

- La fièvre nue sans hépatomégalie évidente (Cf. nos 3 observations personnelles et 20 - 32 - 37) où tous les diagnostics peuvent être envisagés.

- Les formes ictériques, avec ictère variable (3 - 16) et syndrome rétentionnel imposant la laparotomie, en évoquant le diagnostic de compression du bas cholédoque d'origine tumorale.

- Les formes associées à une lithiase vésiculaire (24 - 35).

- Les formes associées à un cancer digestif, colique (3), antro-pylorique (15), où les ganglions caeliaques sont d'origine tuberculeuse et non d'origine néoplasique. Ce qui a une incidence chirurgicale importante.

- Les formes tumorales, où la laparotomie permet le diagnostic (15 - 18).

- Les formes simulant un abcès du foie à pyogènes, avec polynucléose (Cf. l'observation n° 2 de COUNIOT et celle de CHOREMIS et NINIOS (15 - 13)), avec défense de l'hypochondre droit, foie soufflé de nodules et pus épais à l'incision.

- Les formes simulant un abcès amibien (19), où un traitement à l'émétine risque d'être institué.

- Les formes réalisant un syndrome de Banti tuberculeux avec splénomégalie et hypertension portale (15). La splénoportographie de contrôle après un mois de traitement était à 15 cm. d'eau, mais la rate était toujours palpable.

- Les formes ascitiques pseudo-cirrhotiques avec oedème des membres inférieurs.

- Les formes anémiques sans altération de l'état général ni fièvre ni hépatomégalie (9).

o o

LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

= La cuti-réaction est, dans la majorité des cas, positive, parfois phlycténulaire (35). Elle peut être transitoirement négative (10).

- Dans notre observation n° II, la cuti était négative au début, mais l'intra-dermo-réaction à 50 unités était positive, ainsi que dans une observation de LABRAM (31).

- Dans une observation de MAFART (36) et de TUMEN (56), cuti et intra-dermo-réaction étaient négatives.

= La vitesse de sédimentation est constamment élevée, modérément ou très nettement (Cf. notre observation n° III).

Elle est exceptionnellement normale (54).

= Le bilan hépatique : En l'absence de tout signe clinique, il ne prend qu'une valeur d'orientation. Il n'a pas toujours été demandé, surtout lorsqu'il n'existe ni ictère ni hépatomégalie (Cf. nos observations I et III) ; s'il permet d'évoquer le diagnostic en attirant, par ses anomalies, l'attention sur le foie, il n'apporte aucun signe de certitude et ses résultats sont variables.

Les épreuves montrant la rétention sont souvent modifiées en dehors de tout ictère associé :

- Les phosphatases alcalines sont augmentées assez constamment, sauf dans notre observation n°III et pour TERRY (53) où, pour 8 malades sur 12, elles étaient comprises entre 2,8 et 5,8 unités Bodansky.

- Le cholestérol total peut être normal (dans la moitié des cas de PARIENTE (42)), bas (1 - 56) ou élevé.

- La bilirubinémie est modérément élevée (6).

- Il existe assez constamment une rétention modérée de la BSP (34 - 58).

Les épreuves montrant l'atteinte hépatique cellulaire sont perturbées :

- En particulier, la prothrombinémie est basse (60 % et 44 % dans nos observations I et III ; 45 % dans une observation de VIDAL (60)) ; elle peut être normale (Cf. notre observation n° II et celle de BRIZON (3)). On sait qu'un taux de prothrombinémie trop bas, que l'on remontera par injection de vitamine K, contre-indiquera temporairement la ponction-biopsie du foie.

- Il peut exister une perturbation des épreuves de traversée (34) avec élimination importante dans les derniers échantillons à l'épreuve de galactosurie provoquée.

- Le cholestérol estérifié est diminué.

Les tests de cytolyse, et en particulier les transaminases, peuvent être augmentés.

Parmi les épreuves montrant l'atteinte du système réticulo-endothélial, l'électrophorèse des protéines est évocatrice :

- diminution des albumines,
- et augmentation des globulines avec rapport voisin de 1 (Cf. nos observations I et II et celle de BOULET), ainsi qu'une augmentation des alpha-2-globulines (36 - 60 - 58) ; mais on sait que, chez l'Africain, cette interprétation est difficile.

Les tests de floculation sont souvent positifs: tests de Hunger, Mac Lagan et Gros (6).

Pour VARAY (58) et KORN (30), l'anomalie la plus fréquente est la rétention de la BSP avec clearance hépatique diminuée (87 % des cas). Puis viennent :

- le déséquilibre protidique (83 % des cas),

- l'augmentation des phosphatases alcalines (50 %).

(IBER et HARVEY, cités par VARAY (58) insistent sur la grande valeur significative de l'augmentation des phosphatases alcalines dans les processus granulomateux du foie.).

- les tests de floculation positifs dans un tiers des cas ;

- l'augmentation de la bilirubine.

HERAULT et SALEMBIER (24) insistent sur le fait que plus de la moitié des tuberculoses hépatiques

restent dépourvues de tout signe clinique ou biologique évocateur et que la constatation, au cours d'une tuberculose connue, d'anomalie biologique hépatique, ne signifie pas forcément qu'il existe une atteinte bacillaire du foie (42).

= Les signes hématologiques. L'hémogramme, parfois normal, montre le plus souvent une anémie normocytaire normochrome, parfois très importante : 1.500.000 (6), 1.775.000 (9).

L'anémie progresse avec la durée de l'infection, pour se stabiliser ensuite. PUECH (44) rapporte trois cas d'association de tuberculose hépatique et d'anémie de Biermer. Des anémies hyperchromes pseudo-biermériennes seraient dues à des facteurs nutritionnels associés (sprues). Si la leucocytose est rare (observation de CHOREMIS et NINIOS, et l'observation n° 2 de COUNIOT (15)), la leucopénie est très fréquente, aux alentours de 4.500 (9 - 15 - 34 - 60 - 48 - 53, et dans nos trois observations).

D'autres formes hématologiques méritent d'être soulignées, car elles peuvent être le fait d'une atteinte splénique associée (hypersplénisme). Rarement, on retrouve une polyglobulie décrite par RENDU et VIDAL ; parfois, pancytopénie ou leucopénie avec thrombocytopénie ou anémie avec thrombocytopénie (VIDAL (60) rapporte une observation de tuberculose hépato-splénique avec thrombocytopénie à moelle riche). Ce tableau est réversible sous traitement antituberculeux, parfois associé à une splénectomie. Lorsque la moelle est pauvre ou désertique, le traitement antituberculeux ne sera pas suffisant pour enrayer le processus mortel de la maladie (42 - 45). Les troubles du métabolisme du fer peuvent être associés à l'anémie (6 - 9) :

- hyposidérémie,
- abaissement du taux de la sidérophilline,
- diminution de la quantité du fer utilisée pour la synthèse de l'hémoglobine,

- élévation minime ou nulle du fer sérique après administration par voie orale,

- départ rapide du fer sérique injecté par voie intra-veineuse ; ce fer serait capté par les cellules du tissu réticulo-endothélial de la rate et du foie (9).

= La radiographie abdominale peut montrer d'éventuelles calcifications abdominales para-aortiques de l'étage sus-mésocolique (retrouvées trois fois sur douze par TERRY (53)).

= La scintillographie peut préciser une hépatomégalie difficile à apprécier cliniquement. Elle permet d'éliminer d'autres affections hépatiques, encore que deux observations montraient : l'une une répartition hétérogène de la radio-activité avec lacune de la partie inférieure du lobe droit (15) et l'autre une répartition homogène sauf au niveau du bord droit où il existait une moindre captation (58).

Ces aspects n'ont rien de spécifique.

= La laparoscopie.

Rappelons ses contre-indications : taux de prothrombine inférieur à 60 %, présence d'une ascite, état cardio-vasculaire déficient, état général très altéré.

Sa portée ne doit pas être exagérée, car, dans la majorité des cas, elle n'apportera pas seule le diagnostic. Elle permet d'explorer le péritoine, à la recherche de granulations, le foie, la rate, et permet la ponction-biopsie sous contrôle de la vue. Sur les huit malades de PARIENTE vus en laparoscopie, l'exploration a montré six fois un aspect normal ou présentant des modifications d'apparence banale : parenchyme clair ou jaunâtre d'aspect stéatosique (42), parenchyme normal en grande partie masqué par un feutrage d'adhérences de périviscérite (34).

Les lésions évocatrices, mais non caractéristiques, sont les granulations lenticulaires blanchâtres dans un parenchyme rosé et granité (31 - 3 - 15 - 42). Ces granulations peuvent prédominer sur un lobe, mais peuvent se voir dans la sarcoïdose et certaines hémopathies (12). Il peut exister des nodules enchâssés dans le foie (32 - 15), de la grosseur d'un petit pois à une noix.

Au total, un examen laparoscopique normal ne pourra aucunement réfuter le diagnostic de tuberculose hépatique qui devra toujours être complété par une ponction-biopsie.

= La laparotomie exploratrice a pu parfois aider au diagnostic.

= La ponction-biopsie est donc l'élément essentiel ; elle ne sera pas faite si le taux de prothrombine est inférieur à 60 %. Une altération importante de l'état général n'est plus actuellement une contre-indication. Elle a pu être réalisée au cours d'une laparoscopie ou au cours d'une laparotomie. Nous envisagerons la ponction-biopsie du foie par voie transcutanée. Il faudra prélever un fragment suffisant, ce que permettra le plus souvent l'aiguille de Menghini, d'autant que le tissu hépatique tuberculeux n'est ni fibreux ni dur. Il faudra épuiser tous les blocs méthodiquement. La première ponction du malade de CATTAN (9) révélait une tuberculose typique qui, au premier examen, était passée inaperçue. De même, dans une observation de PARIENTE, le diagnostic de tuberculose hépatique ne fut fait qu'après une seconde lecture histologique.

A l'aveugle ou sous contrôle de la vue, les résultats semblent identiques, car, selon PARIENTE, si l'on a pu repérer endoscopiquement une granulation tuberculeuse, l'exiguïté de la lésion et l'impossibilité de régler la profondeur feront que la ponction-biopsie à l'aiguille sous laparoscopie sera toujours

aveugle. Il serait possible, par contre, de pratiquer une prise à la pince sur une granulation repérée en laparoscopie.

- Les résultats :

Le plus souvent, l'étude histologique montre la lésion tuberculeuse (Cf. notre observation n° I) ou un granulome sans caséification, assurant le diagnostic.

Parfois, la ponction met en évidence des lésions non spécifiques et l'on peut hésiter alors avec les autres hépatites granulomateuses. C'est souligner alors l'intérêt de la clinique. De toute façon, un traitement d'épreuve lèvera vite le doute diagnostique, à condition qu'il soit assez longtemps poursuivi ; on n'oubliera pas de rechercher le B.K. dans les cellules géantes (41) à la coloration de Ziehl. Selon ORCEL (3), les B.K. pullulent à la phase exsudative et dans le début de la caséification.

La mise en culture et l'inoculation au cobaye pourront être pratiquées et seront positives parfois à la septième semaine. Ce furent les seuls examens à assurer le diagnostic au sujet du malade de TUMEN (56), dont la ponction-biopsie hépatique n'avait montré qu'un granulome atypique : c'est la culture et l'inoculation au cobaye qui furent positives, alors que la cuti-réaction était négative..

Les stigmates histologiques persistant longtemps, la ponction permet de suivre l'évolution de la maladie.

= Les limites :

Certains auteurs (2 - 37) considèrent la ponction dangereuse dans les formes macronodulaires. Elle pourrait être négative : en fait, nous avons vu qu'il existe une coexistence entre les formes nodulaires et miliaires.

Pour JANBON, CAZAL et BERTRAND (27), les fragments biopsiques peuvent parfois intéresser une zone

indemne, alors que le foie est fortement tuberculinisé. A l'inverse, on peut observer une lésion folliculaire isolée au cours d'une miliaire bronchogène, à la suite d'une bactériémie transitoire.

Selon les mêmes auteurs, la ponction-biopsie hépatique ne montre aucune lésion tuberculeuse chez des malades ayant une image pulmonaire cavitaire avec nombreux B.K. dans l'expectoration. A l'opposé, la ponction-biopsie hépatique s'est toujours révélée positive dans les miliaires hématogènes sans perte de substance pulmonaire.

La ponction-biopsie permettrait ainsi de différencier les miliaires hématogènes des miliaires bronchogènes.

o o

DIAGNOSTIC

A- Positif.

Il repose sur la ponction-biopsie hépatique et la constatation du granulome tuberculeux.

B- Différentiel.

Si la ponction-biopsie n'a pas été faite, toutes les hypothèses peuvent être envisagées, le diagnostic pouvant errer longtemps.

Devant une fièvre prolongée, en dehors du paludisme, il faudra éliminer les hémopathies malignes, la brucellose, la fièvre typhoïde, la maladie de Hansen en poussée réactionnelle, la mononucléose infectieuse, qui peuvent d'ailleurs donner des granulomes hépatiques. C'est aussi le problème des hépatomégalies qui peuvent être fébriles et, en particulier, les gros foies cancéreux secondaires, le cancer primitif chez l'Africain, les hépatites à virus, l'hépatite amibienne. Enfin, les abcès du foie, les bilharzioses

où l'on recherchera une anémie avec éosinophilie, des oeufs de schistosome dans les urines et dans les selles et surtout la positivité des tests sérologiques.

En pratique, chez le Noir africain transplanté, on doit suspecter dans tous les cas la tuberculose, et l'on recherchera des antécédents tuberculeux, un contage possible, avant de pratiquer l'examen essentiel : la ponction-biopsie du foie.

ÉVOLUTION ET PRONOSTIC

A- ÉVOLUTION NON TRAITÉE.

Avant les antibiotiques, la tuberculose hépatique était fatale en 2 à 3 mois, qu'elle apparût comme primitive ou non. Il faut toutefois rappeler les rares cas de guérison spontanée, attestés par la découverte de calcification hépatique sur les radiographies abdominales (52).

Localement, les lésions évoluent vers la confluence et la caséification. La stéatose devient importante et il apparaît une insuffisance hépatique rapidement maligne (26).

Il semble que l'issue fatale soit due, en fait, à la généralisation secondaire (60 - 53). Les nombreux foyers caséeux représentant un réservoir déversant dans la petite circulation des B.K. par la veine sus-hépatique, il est difficile alors de retrouver quelles sont les lésions primitives et secondaires. Les quatre malades de TERRY (53) décédés présentaient des lésions miliaires dans la rate, les poumons, les méninges, l'encéphale et la moelle osseuse. De même, l'atteinte ganglionnaire était toujours présente, alors que la dissémination pulmonaire ne paraissait pas constante. Lorsque le diagnostic fut trop tardif ou lorsque des corticoïdes furent prescrits à l'aveugle, les principales localisations furent : arthrite du poignet, du coude, avec B.K. dans le pus de ponction, mal de Pott dorsal (9), péritonite, dissémination pulmonaire (60).

Actuellement, cet aspect évolutif nous échappe en grande partie.

B- ÉVOLUTION SOUS TRAITEMENT.

1- Généralités.

Le traitement est particulièrement efficace, même dans les formes hépatiques très évoluées : ainsi, le parenchyme hépatique, dans une observation de COUNIOT (15), était réduit à une bande périphérique. Grâce au traitement, l'auteur obtint une guérison spectaculaire. Ce n'est que dans les formes généralisées que l'issue a été fatale (Cf. les deux malades de TERRY qui décédèrent après quatre jours de traitement).

La streptomycine seule a permis les premiers résultats, comme le montrent les observations de CHOREMIS et NINIOS (15) et celles de JANBON et BERTRAND (26). On prescrit actuellement le traitement triple où l'INH tient un rôle prépondérant.

Dans une observation de TERRY (53), un traitement par streptomycine et PAS, pendant 19 jours, n'entraîna aucune amélioration. L'addition de 200 mg par jour d'INH permit de redresser une situation compromise ; le cas fut identique pour le malade de MUNRO et LEEDS, cités par TERRY. Selon cet auteur, la prise buccale d'INH aurait l'avantage d'agir au contact des lésions digestives, dans les cas où la maladie est d'origine portale. Cette antibiothérapie pourra être guidée par l'étude de la résistance du B.K. aux antibiotiques, si celui-ci a pu être isolé.

JANBON, CAZAL et BERTRAND (27) révèlent une observation où, à côté d'une tuberculose miliaire du foie, il existe une péricardite tuberculeuse à épanchement citrin, entraînant une insuffisance cardiaque avec aspect micronodulaire des plages pulmonaires. L'image pulmonaire s'est évanouie après cinq jours de traitement anti-tuberculeux. Nous avons également

retrouvé un cas de péricardite (54) apparue sous traitement spécifique, comme dans nos observations I et III, mais où le diagnostic fut longtemps hésitant et la maladie compliquée de péritonite biliaire, à la suite de complications chirurgicales.

La durée du traitement est discutée selon les auteurs, surtout si on a la possibilité de pratiquer des ponctions-biopsies hépatiques itératives permettant de suivre l'évolution.

JANBON et BERTRAND (26), après un traitement de huit mois pour leur premier malade, obtinrent une guérison (la ponction-biopsie du foie montrait un aspect histologique normal). Ils citent également le cas d'un malade où le traitement fut poursuivi jusqu'à la guérison histologique ; malgré cette constatation, il se déclara une méningite secondaire tuberculeuse.

C'est souligner l'intérêt de respecter les règles classiques de l'antibiothérapie tuberculeuse :

- traitement prolongé de 18 à 24 mois (12-53),
- associations médicamenteuses avec vitamines B_6, surtout chez le cirrhotique, surveillance de l'audiogramme, cure de repos.

La corticothérapie est prescrite par de nombreux auteurs (60), pendant deux à trois mois à dose dégressive (34). Son effet est remarquable sur la température et l'état général. Elle semblait d'autant plus justifiée dans nos observations I et III, où il s'est développé à minima une péricardite dont on sait les risques de constriction. Les corticoïdes sont d'autant plus justifiés lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire au niveau du pédicule hépatique.

Ce traitement médical a pu être, dans certains cas, complété par un traitement chirurgical (21), en particulier dans les formes ictériques dues à une compression des voies biliaires (2 - 16). Non pas

l'exérèse de ganglions petits, sans périadénite qui, souvent asymptomatiques, sont méconnus et vont réagir très bien au traitement médical. De même, l'exérèse d'une masse ganglionnaire volumineuse et adhérente, située dans une zone dangereuse, est à déconseiller; tout au plus, pourrait-on faire une évacuation du pus par ponction et mise à plat (3) ou drainer la collection (16).

Devant de volumineuses adénopathies entraînant une dilatation de la voie biliaire (confirmée par une radiomanométrie per-opératoire) et avec un retentissement sur la cellule hépatique, BRIZON (3) a préféré faire une dérivation biliaire. Si la masse n'entraîne pas, par contre, de dilatation cholédocienne et si le passage vers le duodénum est facile, cette dérivation n'est pas utilisée.

Reste à signaler un cas particulier : lorsque le diagnostic de tuberculose hépatique est très probable et la ponction-biopsie non faite, en raison d'une contre-indication ou bien en raison d'une impossibilité technique, le traitement sera entrepris et la ponction pourra être différée de deux à trois semaines. Les lésions spécifiques peuvent, mais pas toujours, disparaître. De toute façon, l'amélioration clinique, sous l'effet du traitement, aura largement confirmé le diagnostic. TERRY (53) cite trois cas où le traitement fut entrepris sans confirmation du diagnostic. La ponction-biopsie, pratiquée dans une période de 25 à 35 jours après le début du traitement, montra des lésions granulomateuses.

2- Evolution clinique et biologique.

L'amélioration de l'état général est rapide, avec reprise de l'appétit et ascension de la courbe pondérale. La température se normalise en 3 à 10 jours, dans la plupart des observations. Dans nos observations I et III, la courbe thermique est redevenue normale le lendemain du début du traitement. Par contre, dans notre observation n° III, il fallut

attendre neuf jours pour obtenir l'apyrexie. L'hépatomégalie disparaît progressivement, ainsi que les nodules perceptibles. COUNIOT (15), dans une de ses observations, signala que les noyaux avaient presque disparu dix jours après le début du traitement. Dans l'observation de JOSEPH (28), l'hépatomégalie avait disparu après cinq mois de traitement, avec nodules à peine perceptibles. Ce n'était pas le cas du malade de MINICONI et coll., où les nodules persistèrent plus longtemps (38). Le bilan hépatique se normalise vite (34). L'amélioration de l'anémie, lorsqu'elle était importante, est plus lente, ainsi que les troubles du métabolisme du fer (9). Les vitesses de sédimentation répétées serviront à suivre l'évolution de la maladie. Lorsqu'une scintillographie avait été faite, elle s'est révélée normale, après contrôle quatre mois plus tard, avec une épuration normale de l'or radio-actif (15).

3- Evolution histologique.

Elle est beaucoup plus lente. Les antibiotiques agissent essentiellement sur les lésions exsudatives de l'inflammation tuberculeuse qu'ils nettoient rapidement ; leur action sur les modifications tissulaires est différente, entraînant une majoration de la réaction histiocytaire et une fibrose cicatricielle progressive (34).

Il existe une réaction personnelle à la thérapeutique variant d'un malade à l'autre. Pour un même malade, les lésions tuberculeuses ne suivent pas toutes la même évolution (26). Des lésions cicatrisées peuvent coexister avec des lésions encore évolutives. La stéatose disparaît rapidement en trois semaines, selon MAFART (36). Les cellules géantes disparaissent, laissant la place à des fibroclastes (60) qui vont coloniser le follicule de façon concentrique et le remplacer à la limite par une cicatrice fibreuse. Cette colonisation peut se faire également à partir du foyer de nécrose, avec dépôt calcaire visible à la radio lorsque la caséification était importante.

Les éléments histiocytaires du follicule subissent une fibrose, puis une hyalinose ; en coure d'évolution, on voit des follicules avec quelques cellules épithélioïdes, de nombreux lymphocytes et des plages hyalinisées (27) ; ce n'est que plus tard qu'apparaîtra la cicatrice fibreuse. Cette fibrose n'est jamais très importante, qu'elle soit folliculaire ou périportale. Il se produit ensuite une résorption de la fibrose, comme l'attestent les deux autopsies de JANDON et BERTRAND (26) où le parenchyme hépatique était normal (mais les malades, traités uniquement par la streptomycine pendant un temps insuffisant, étaient décédés de méningite). Les deux observations de VIDAL (60) ont pu également confirmer la guérison anatomique complète. Mais la durée du processus est variable. MAFART (36), dans les cas où il a pu suivre l'histologie, a noté, dans deux observations, la disparition de deux follicules tuberculeux en un mois et demi, mais il persistait une condensation lympho-histiocytaire avec quelques fibroses périportales. Deux mois plus tard, le parenchyme était normal.

TERRY (53), dans une observation, signalait que la première ponction-biopsie hépatique montrait un processus granulomateux dont l'étiologie tuberculeuse n'était pas évidente (d'autant qu'il existait des antécédents de brucellose). Mais après 35 jours de traitement par la streptomycine, une seconde biopsie hépatique révéla un follicule tuberculeux typique.

De même, LEBON et coll. (34) ont retrouvé des follicules de Koster typiques à une deuxième ponction-biopsie, alors que la première n'avait pas permis de déceler un granulomè typique.

Au total, les lésions cicatricielles apparaissent généralement vers le troisième mois du traitement. Elles sont nettes vers le cinquième mois, avec parfois biopsie normale au bout de cinq mois de traitement (27), mais le plus souvent vers le huitième mois (60). Toutefois, il arrive qu'au bout de quatre mois de traitement, une ponction-biopsie montre des

lésions histologiques identiques à celles de la première ponction (34), l'amélioration clinique étant depuis longtemps évidente.

Certains auteurs (60) pensent adapter la thérapeutique en fonction de la cicatrisation anatomique et insistent sur l'intérêt de la ponction-biopsie du foie itérative, qu'il est cependant difficile d'imposer au malade. Il faut, en outre, être absolument sûr que la localisation hépatique soit isolée.

CONCLUSIONS

1 - La fréquence des cas reconnus de tuberculose hépatique s'est accrue depuis l'introduction, en pratique courante, de la ponction-biopsie du foie (P.B.F.). Elle est diversement appréciée selon qu'il s'agit de formes secondaires au cours de miliaires hématogènes, de primo-infections sévères, voire de simples vaccinations par le B.C.G. (fréquentes), de formes apparemment primitives (ares), de formes réellement autonomes (exceptionnelles).

2 - Les moyens d'investigation directe sont, dans la majorité des cas, insuffisants à fournir une certitude. A l'extrême, la tuberculose hépatique autonome est une entité clinique nouvelle, que seule la P.B.F. a permis d'isoler. C'est dire qu'actuellement, évoquer le diagnostic d'une tuberculose hépatique, dont les signes cliniques et biologiques sont souvent peu spécifiques, revient à faire une P.B.F. qui permet d'individualiser, sur le plan nosologique, trois types histologiques : canaliculaire, macronodulaire, miliaire. Il s'agit, soulignons-le, d'une technique relativement facile, anodine, si l'on respecte ses contre-indications parfaitement établies.

3 - Cet examen nous a paru particulièrement intéressant, chez les Africains de l'Ouest transplantés en France.

Sur ce terrain, toute fièvre inexpliquée par les examens usuels et quelque peu prolongée doit

systématiquement faire évoquer une tuberculose ganglionnaire profonde ou viscérale, notamment hépatique.

Nos trois observations illustrent ces faits. Elles rappellent de plus, sur le plan clinique, l'éventualité de réactions tuberculiniques négatives et d'une leuconeutropenie en phase évolutive. Les observations 1 et 2 sont à classer comme tuberculoses hépatiques primitives en apparence, rattachées secondairement à une miliaire (observation n° I), à des adénopathies médiastinales (observation n° II). L'observation n° III mérite seule d'être appelée tuberculose hépatique autonome. La survenue d'une péricardite fugace au début du traitement, dépistée par un électrocardiogramme systématique, entre dans le cadre des manifestations bien connues de rebond d'origine thérapeutique.

4 - L'évolution de ces tuberculoses hépatiques est aujourd'hui favorable. Elle est liée à la précocité du diagnostic et, par conséquent, du traitement. Aussi faut-il connaître les limites et certaines difficultés d'interprétation histologique. Lorsqu'on ne peut mettre en évidence ni bacille acido-alcoolo-résistant ni nécrose caséeuse, se pose le diagnostic d'une granulomatose hépatique.

Chez le transplanté de race noire, cette lésion peut survenir également dans la maladie de Hansen, la schistosomiase, la sarcoïdose, une brucellose ou une salmonellose.

Le contexte clinique est donc important, et c'est souvent sur un ensemble d'arguments anatomo-cliniques que le traitement spécifique anti-tuberculeux sera institué sans délai. En association à ce traitement, la corticothérapie semble indiquée.

VU & PERMIS D ' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen honoraire,
Administrateur provisoire
de la Faculté de Médecine,

G. BROUET

Le Président
de la thèse,

A. DOMART

B I B L I O G R A P H I E

1- BOULET P., MIROUZE J., BARJON P.- Syndrome polycarentiel d'un gastrectomisé ; tuberculose hépatique solitaire.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 14-15, 430-434.

2- BRIZON J., DELPLACE J., BENATRE A. et BERTRAND J.- La tuberculose isolée du foie.- Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1968, 57, 1, 75-86.

3- BRIZON J., DELPLACE J., BENATRE A. et BERTRAND J.- A propos de deux cas de tuberculose isolée du foie.- Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1967, 56, 5, 453.

4- BROUET G.- La tuberculose du foie.- Traité de Médecine, 1948, T. 8, Vol. Foie - Masson, éd., Paris, p. 485.

5- CACHERA R., DARNIS F. et TROISIER LECLERC F. (Mme)- Curabilité de la cirrhose graisseuse "maligne" alcoolo-tuberculeuse par la streptomycine.- Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1953, 69, 1-2, 21-30.

6- CACHIN M. et LESKI M.- Tuberculose miliaire du foie avec stéatose massive d'allure primitive.- Sem. Hôp. Paris, 1964, 40, 32, 1882-1885.

7- CAGLI V., RICCIOTTI A. et RUTOLO V.- La tubercolose

du foie cliniquement primitive. (Présentation de deux cas et revue de la littérature).- Policlinico (sez. prat.), 1966, 73, 11, 349-360.

8- CAMAIN R., SENECAL J. et COUTURIER P.- Images de primo-infection au B.C.G. observées par ponctions-biopsies hépatiques chez le nourrisson africain.- Bull. Acad. Nat. Méd., 1956, 140, 249-258.

9- CATTAN R., LIOZON F. et CARASSO R.- Anémie hyposidérémique normochrome symptomatique d'une tuberculose hépatique latente.- Rev. Hémat. 1960, 15, 417-430.

10- CINQUE T.J., GARY N.E. et PALLADINO V.S.- Tuberculose miliaire "primitive" du foie.- Am. J. Gastro-entérol. 1964, 42, 6, 611-619.

11-CHIANDUSSI et coll.- Hepatic steatosis and portal hypertension with presinusoidal obstruction.- Gastro-enterology 1963, 44, 532-535.

12- CHODKIEWIEZ M.M. (Mme) - Contribution à l'étude de la tuberculose du foie.- Thèse Paris 1963, 641.

13- CHOREMIS C.V. et NINIOS N.- A case of tuberculous hepatitis and its biological reactions.- Acta Paed. 1949, 37, n° 2, 188-194.

14- CLEVE E.A., GIBSON J.R. et WEBB W.M.- La tuberculose atypique du foie avec ictère.- Ann. Int. Méd. 1954, 41, 2, 251-260.

15- COUNIOT J. et coll.- Trois observations de tuberculose essentielle du foie.- Mém. Acad. Chir. 1966, 92, n° 14-15, 394-401.

16- DARNAUD Ch., VOISIN R., SARRAZIN R., MOREAU G. et ILLOUL G.- Ictère rétentionnel par adénopathie tuberculeuse du hile hépatique.- Arch. Mal. Appar. Dig. 1961, 50, 4, 399.

17- DARNIS F.- Foie et tuberculose.- Encycl. Médico-chirurgicale, Foie - Pancréas, 9, 1964, 7041 C10.

18- DIEULAFE R.- Considérations pratiques sur la tuberculose du foie.- Progrès Méd. 1966, 94, 19, 759-762.

19- DOMART A., LABRAM C., PAOLAGGI J. et DAVID V.- Tuberculose hépatique cliniquement isolée.- Presse Méd. 1964, 72, 27, 1603-1605.

20- FOURRIER A., SUDRE Y. et GOUJON M.- Tuberculose hépatique primitive.- Algérie Méd., 1961, 65, 9, 681-682.

20 bis - GENTILINI M. et CARBON Cl.- La tuberculose de l'Africain transplanté.- La Clinique 1967, 67, 635, 573-580.

21- GRACEY L.- Abcès tuberculeux du foie.- Brit. J. Surg. 1965, 52, 6, 442-443.

22- GUCKIAN J.C. et PERRY J.E.- Hépatite granulomateuse : une analyse de 63 cas et revue de la littérature.- Ann. Int. Méd. 1966, 65, 1081-1100.

23- GYPAKIS E., RENAUD F. et FRANCOIS - A propos d'une observation de tuberculose hépatique primitive à type d'hypertension portale.- Montpellier Chir. 1965, 11, 3, 397-400.

24- HERAUT M. et SALEMBIER Y.- Sur un cas de tuberculose hépatique.- Arch. Franç. Mal. App. Dig.

1966, 55, 10, 927.

25- HUGUENIN A., ALDOU A. et ELBAZ C.- Tuberculose hépatique à forme nodulaire. Découverte de la laparotomie.- Algérie Méd. 1956, 60, 9, 745-750.

26- JANBON M. et BERTRAND L.- La tuberculose miliaire autonome du foie. (Granulie hépatique portogène d'allure primitive).- Presse Méd. 1951, 59, 78, 1631-1632.

27- JANBON M., CAZAL P. et BERTRAND L.- La ponction-biopsie du foie dans les tuberculoses miliaires. - Presse Méd. 1949, 57, 854-856.

28- JOSEPH R., NEZELOFF Ch., JOB J.C. et WOLF A.- La tuberculose macronodulaire du foie. Une observation avec revue de la littérature.- Sem. Hôp. Paris, Juin-Juil. 1959, 35, 29-30, 2128-2131.

29- KLATSKIN G. et YESNER R.- Manifestations hépatiques de la sarcoïdose et d'autres maladies granulomateuses. Etude basée sur l'examen histologique du tissu recueilli par biopsie du foie.- Yale J. Biol. Med. 1950, 23, 207-248.

30- KORN R.J., KELLOW W.F., HELLER P., CHOMET B. et ZIMMERMAN H.J.- L'atteinte hépatique dans la tuberculose extra-pulmonaire. Caractéristiques histologiques et fonctionnelles.- Am. J. Med. 1959, 27, 1, 60-71.

31- LABRAM C., BOULLE J. et BIERUTA-JACQUES B.- La tuberculose primitive du foie. A propos d'une observation.- Sem. Hôp. de Paris, 1968, 44, 28, 1884-1888.

32- LAMACHE A., BOURREL M., CHEVREL M.L. et RICHIER

J.L.- Foie et tuberculose.- Sem. Hôp. Paris 1961, 37, 17, 803-813.

33- LEBALQ E., PLUYERS E., TIRZMALIS A.- La ponction-biopsie du foie dans le diagnostic de la sarcoïdose et d'autres affections granulomateuses.- Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris 1957, 73, 14-15, 434-444.

34- LEBON J., MUSSINI J., MONTPELLIER, LEUTENEYER - Tuberculose hépatique autonome chez un gastrectomisé.- Presse Méd. 1965, 73, 30, 1755-1756.

35- LEGRE M., JULIE R., BONNET J. et TRONCONI J.C.- Tuberculose hépatique apparemment primitive chez une lithiasique vésiculaire.- Arch. Franç. Mal. App. Dig. 1968, 57, n° 3, 385-386.

36- MAFART Y., ARDOUIN Ch. et DEJEAN B.- Tuberculose hépatique autonome. A propos de trois observations.- Méd. Afr. Noire 1962, 9, 21, 364-366.

37- MINICONI P.- La tuberculose hépatique.- Presse Méd. 1967, 75, 2, 81-84.

38- MINICONI P., BOURREILLE J. et SUDUCA P.- A propos d'un cas de tuberculose hépatique.- Algérie Méd. 1962, 66, 7, 739-743.

39- MODAI J., HERREMAN G., AUBERT P., HAZARD J. et DOMART A.- Anémie hémolytique révélatrice d'une tuberculose hépato-splénique.- Sem. Paris 1965, 41, 13, 797-801.

40- MONGES H., PAYAN H. et CHAMLIAN A.- Granulomes hépatiques.- Enc. Méd. Chir., Foie - Pancréas, 1969, 7041 G10.

41- NOENINCKX F.- Les granulomes du foie.- Acta

Gastro-entérol. Belg. 1961, 24, 1, 671-676.

42- PARIENTE R., ETIENNE J.P. et CHRETIEN J.- Etude de vingt-deux cas de tuberculose du foie anatomiquement démontrée.- Sem. Hôp. Paris 1963, 39, 53, 2563-2570.

43- POPPER H. et SCHAFFNER F.- Liver structure and function.- Mc Graw-Hill Book Company, edit., New-York, 1957, 551-568.

44- PUECH A., PAGES A. et LAURENT J.C.- Trois cas d'association de tuberculose hépatique et d'anémie de Biermer.- Montpellier Méd., Juin 1958, 101, 6, 867.

45- RAVINA A., PECHER Y., DE BRUCE J., HOUSSAY et SERREAU C.- Syndrome agranulocytaire d'étiologie inconnue amélioré transitoirement par la pénicilline. Rechute rapide. Mort après une période de quinze jours d'hyperthermie continue à 40°. Tuberculose aiguë hépatique, splénique et ganglionnaire découverte à l'autopsie. - B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris 1948, 64, 5-6, 117-123.

46- RAUBER G., SOMMELET J., LARCAN A. et FOURRIER - Caverne hépatique géante. Difficultés d'un diagnostic et incidences médico-chirurgicales. - Rev. Internat. Hépat. 1956, 6, 2, 279-293.

47- ROLLESTON H.D.- Diseases of the liver. Gall Bladder an Bile Ducts, ed. 2, London, The Macmillan Company, 1912, 345.

48- SANZ MARTIN F. et coll.- Tuberculose hépatique.- Rev. clin. espan. 1965, 97, 2, 107-111.

49- SENECAL J., DUPIN H. et CAMAIN R.- Intérêt de la

ponction-biopsie du foie dans les tuberculoses du jeune enfant.- Arch. Franç. Pédiat. 1954, 11, 313.

50- SERGENT - Tubercules et cavernes biliaires.- Thèse Paris, 1895.

51- SHERLOCK S.- Diseases of the liver and biliary system.- Blackwell, édit., Oxford, 1963, 517-527.

52- STRANSKY E., RAMIREZ L.S. et TAN E.- Observations supplémentaires de tuberculose du foie.- Ann. Paed. 1958, 190, 5, 278-286.

53- TERRY R.B. et GUNNAR R.M.- La tuberculose miliaire primaire du foie.- J.A.M.A. 1957; 164, 2, 150-157.

54- TRAISSAC M., MARTIN C. et BATTIN J.J.- Un cas de tuberculose miliaire du foie.- Arch. Franç. Péd. 1961, 18, 9, 1240-1244.

55- TRIGANO R.- A propos d'une observation de stéatose maligne tuberculeuse du foie.- Algérie Méd. 1955, 59, 4, 299-302.

56- TUMEN H.J., VALDES DAPENA A., MASLAND D.- Tuberculosis diagnosed by Liver biopsy.- Gastroenterology, 1963, 44, 4, 489-490.

57- VAN BEEK C., HAEX A.J.C. et SMITH A.- Biopsie du foie dans le diagnostic d'une tuberculose hématogène aiguë.- Ned. Tijdschr. v. geneesk. 1949, 93, 2708-2720.

58- VARAY A.- Place actuelle de la tuberculose en pathologie hépatique.- Entretiens de Bichat (Médecine), 1963, 207-212.

59- VIDAL J., GUIN J.J., SALAGER J. et ROQUES J.M.- Tuberculose hépato-splénique grave à forme hématologique.- Marseille Méd. 1966, 103, 11, 886-892.

60- VIDAL J., MIROUZE J., JAFFIOL C., GUIN J.J. et MICHEL F.B.- Tuberculose hépatique autonome.- Sem. Hôp. Paris 1967, 43, 8/2, 489-502.

61- WOLF G.A. et FLORY C.M.- La tuberculose miliaire du foie.- Am. Rev. Tub. 1945, 51, 6, 553-560.

62- YAMAGUCHI B.T. et BRAUNSTEIN H.- Fluorescence du bacille tuberculeux sur coupe histologique. Sa valeur pour le diagnostic des lésions tuberculeuses du foie.- Techn. Bull. Regist. Med. Techn. 1965, 35, 12-15.